

Aus der Medizinischen Klinik C und Abteilung für Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
(Chefarzt: Prof. Dr. H. J. Senn)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. J. Senn

Rezidivverlauf bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom

(Adjuvante OSAKO-Studie 06/74)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

MARKUS SIEBER
von Widnau SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. G. Martz

Zürich 1987



Juris Druck + Verlag Zürich
1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik C und Abteilung für Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
(Chefarzt: Prof. Dr. H. J. Senn)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. H. J. Senn

Rezidivverlauf bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom

(Adjuvante OSAKO-Studie 06/74)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

MARKUS SIEBER
von Widnau SG

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. G. Martz

Zürich 1987



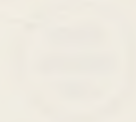
Juris Druck + Verlag Zürich
1987

Die in diesem Buch enthaltenen Angaben sind ausschließlich
zum Zweck der Information und nicht als Empfehlung
für eine bestimmte Behandlung zu verstehen.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung,
auch auszugsweise, ist ohne schriftliche Genehmigung des Verlags.

Rezidivverhütung bei Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom

(Abstrakt 224/2-2000 WZ)



Die Deutsche Krebsgesellschaft
ist eine der größten
Fachgesellschaften in Deutschland
und vertritt die Interessen
der Krebspatienten.

Verlag
MARTINUS
Köln 1999

Copyright © 1999 by Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Dr. med. Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung
2. Studienaufbau und Patientinnenpopulation
3. Statistik
4. Resultate
 - 4.1. Fernmetastasierung und/oder Lokalrezidiv als Erstmanifestation
 - 4.2. Lokalrezidiv als Erstmanifestation
 - 4.3. Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasierung als Erstmanifestation
 - 4.4. Skelettmetastasen als Erstmanifestation
 - 4.5. Fernmetastasen ohne reine Skelettmetastasen als Erstmanifestation
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
7. Tabellen
8. Literaturreferenz

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrieländern die weitaus häufigste Tumorkrankheit der Frau. In Europa erkrankt jede 13. bis 20. Frau während ihres Lebens an dieser Neoplasie. [1-3]. Durch die Früherfassung mittels Aufklärung der Bevölkerung wie auch mit der adjuvanten postoperativen regionalen Nachbestrahlung nach radikaler Mastektomie konnten bislang keine signifikanten Verbesserungen der Langzeitprognose erzielt werden [4,5]. Hingegen scheint die adjuvante Strahlentherapie den Prozentsatz der lokalen Brustwandrezidive zu senken [5], leider ohne günstigen Einfluss auf die Fernmetastasierung bzw. Gesamtprognose.

Im Laufe der letzten 15 Jahre hat sich die zytostatische Chemotherapie des Mammakarzinomes entscheidend standardisiert und die Möglichkeiten der hormonalen Tumorbeeinflussung ergänzt [6,7]. Es liegt deshalb nahe, diese systemische Möglichkeit der Tumorbeeinflussung nicht erst im fortgeschrittenen Stadium sondern adjuvant als postoperative "Chemoprophylaxe" einzusetzen [8]. Aus Tierversuchen und Klinik ist bekannt, dass der Wirkungsgrad der zytostatischen Chemotherapie bei kleiner Tumorzellzahl wesentlich grösser ist [9].

Aufgrund obgenannter Überlegungen sowie der Stagnation der lokaltherapeutischen "Überlebenschancen" wegen okkulter lymphogener und/oder hämatogener Frühmetastasierung wurde in einer prospektiven Studie der "Ostschweizerischen Arbeitsgruppe für klinische Onkologie" (OSAKO) der Einfluss einer adjuvanten postoperativen Chemo-Immuno-Therapie auf die Rezidiv- bzw. Metastasierungsquote, den Rezidiv- bzw. Metastasierungszeitpunkt sowie die Überlebenszeit im Vergleich mit einer chirurgischen Kontrollgruppe beim eingeschränkt radikal operierten Mammakarzinom untersucht. In diese Studie (OSAKO 06/74) wurde vom April 1974 bis Dezember 1977 254 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom Stadium T1-3a, N0-1 (N+ sowie N-), M0, jünger als 70 Jahre, aufgenommen. Die

primären Studienergebnisse wurden wiederholt als aktualisierte Zwischenauswertungen publiziert [10-14]. Anlässlich der 7 Jahres-Analyse vom 1. Januar 1983 fiel auf, dass die adjuvant behandelten nodal-positiven Frauen eine erhöhte rezidivfreie Ueberlebenschance und eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalles bei allerdings nur trendmässig erhöhter Gesamtüberlebenschance aufwiesen [15]. Demgegenüber führte dieselbe adjuvante Therapie bei nodal-negativen Frauen zu einer grenzwertigen Erhöhung des rezidivfreien Ueberlebens und zu einer andauernden, signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenschance (Tabelle 1) [15].

Dieses unterschiedliche Schicksal der Erst-Rezidivpatientinnen in den beiden nodalen Untergruppen wurde in der vorliegenden, retrospektiven Untersuchung näher analysiert.

2. STUDIENAUFBAU UND PATIENTINNENPOPULATION

Von den 253 randomisierten und 240 auswertbaren Patientinnen der adjuvanten Mammarkarzinom-Studie OSAKO 06/74 wurden 118 Frauen adjuvant mittels des relativ gut tolerierten LMF-Schemas während 6 Zyklen behandelt und erhielten anschliessend bis zum Ablauf von 2 Jahren (oder bis zum Auftreten eines Rezidivs) monatlich BCG-Skarifikationen als unspezifische Immunstimulation. Bis am 31.12.83 erkrankten 122 Frauen (50,8 %) an einem Rezidiv bzw. an einer Metastasierung ihrer Krankheit. Bei den 118 nodal-positiven Patientinnen waren es 80 (67,8 %) und bei den nodal-negativen lediglich 42 (34,4 %). Eine Metastasierung wurde bei Studienbeginn mittels Routine-Laboruntersuchungen in 100 %, Mammographie der Gegenseite in 65,1 %, Thoraxaufnahmen in 100 %, Skelett-Szintigraphie, respektive Skelettröntgenserien in 100 % und Knochenmarksausstrichen in 90,8 % ausgeschlossen.

Wegen mangelnder Verlaufsdaten der genauen Rezidiv-Kinetik

mussten 10 Patientinnen (8,2 %) aus dieser Verlaufsstudie ausgeschlossen werden. 3 weitere Frauen (2,5 %) konnten ebenfalls nicht mitberücksichtigt werden, da sie kurze Zeit (im Durchschnitt 5 Monate) nach Auftreten des ersten Rezidivs an einem Zweitkarzinom verstorben sind (Korpus- und Ovarialkarzinom; Magenkarzinom; akute lymphatische Leukämie). Für die vorliegende Verlaufsstudie konnten somit insgesamt 109 Krankengeschichten (89,3 %) ausgewertet werden. Stichtag der Untersuchung war der 15. Oktober 1984, was einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103 Monate (83-129 Monate) oder ca. 8 1/2 Jahren entspricht.

Das Krankengut und die Risikofaktoren sind in Tabelle 2 aufgeführt. Der Einfluss der Hormonrezeptoren konnte in dieser Studie nicht berücksichtigt werden, da diese Variablen bei Studienbeginn noch nicht und bei Auftreten eines Lokalrezidivs nur bei einem Teil der Patientinnen bestimmt werden konnten. Ebenfalls wurde die Untergruppe der T-Stadien des Primärtumors (T1-3a) aus zahlenmässig-statistischen Gründen nicht mitberücksichtigt.

3. STATISTIK

Die Auswertung der Tabellen erfolgt durch den Vierfeldertest zum Vergleich von Häufigkeiten [16] und durch den Student-T-Test [17] zum Vergleich von Mittelwerten unverbundener Stichproben. Die Resultate der Test erscheinen in der letzten Kolonne wie folgt:

- "NS" heisst "nicht signifikant", d.h. "p" ist grösser als 0,05.
- "Tendenz bzw. Trend", d.h. "p" im Bereiche von 0,05-0,1.
- "Signifikant", d.h. "p" kleiner als 0,05.

Zu den Resultaten mit häufigem Vorkommen von "NS" ist einschränkend zu bemerken: bei grösseren Gruppen, welche "alle

Patientinnen" umfassen, ist unter Umständen "NS" zu erwarten, da hier unterschiedliche Einflussfaktoren zu Vermischungen führen können (z.B sind bei "allen prämenopausalen Patientinnen" die nodal-positiven und auch die nodal-negativen Frauen eingeschlossen!). Bei Aufteilung in kleinere Untergruppen tritt zunehmend das Problem der kleinen Zahl auf, wobei Zufälligkeiten verstärkt ins Gewicht fallen. Die aufgeführten statistischen Resultate dürfen deshalb nicht überbewertet werden.

4. RESULTATE

Von den bisher 109 Patientinnen mit Tumorrezidiv wiesen 43,1 % (47 Frauen) ein Lokalrezidiv und 56,9 % (62 Patientinnen) ein Lokalrezidiv und/oder eine Fernmetastasierung als erste, erneute Tumormanifestation auf. Bei Auftreten eines Lokalrezidivs als Erstmanifestation wurde zum Ausschluss einer gleichzeitigen Fernmetastasierung nebst eines sorgfältigen klinischen Status und Routinelaboruntersuchungen eine Mammographie der Gegenseite in 24 %, Thoraxaufnahmen in 92 % und Skelettröntgen/Skelettszintigraphie in 100 % der Fälle durchgeführt. Das Verteilungsmuster der Lokalrezidive respektive einer Fernmetastasierung ist in beiden Therapiegruppen (Chirurgie allein versus adjuvant LMF und BCG) vergleichbar.

4.1. FERNMETASTASIERUNG UND/ODER LOKALREZIDIV ALS ERSTMANIFESTATION

Das durchschnittliche rezidivfreie Intervall beträgt bei allen Rezidivpatientinnen (N+ und N-) der chirurgischen Kontrollgruppe 29 Monate und ist in der Therapiegruppe trendmässig auf 34 Monate verlängert. Eine knapp signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalles besteht in den LMF- und BCG-behandelten Untergruppen nodal-negativer Patientinnen gesamthaft und in der Prämenopause. Ein positiver Trend kann auch für nodal-negative Frauen in der Postmenopause und für sämtliche Patientinnen in der Prämenopause nachgewiesen werden. Eine

statistisch nicht signifikante Verkürzung des rezidivfreien Intervalls findet sich bei nodal-positiven Patientinnen mit mehr als 4 befallenen axillären Lymphknoten gesamthaft und in der Postmenopause (Tabelle 3).

Die Gesamtüberlebensrate der Rezidivpatientinnen ist für sämtliche Frauen mit Befall von 4 und mehr axillären Lymphknoten signifikant (38 % zu 0 %) und bei prämenopausalen Patientinnen mit Befall von 4 und mehr axillären Lymphknoten trendmässig (30 % zu 0 %) in der LMF- und BCG-Therapiegruppe vermindert. Eine trendmässige Zunahme der Gesamtüberlebensrate besteht in der LMF- und BCG-Gruppe bei nodal-negativen Frauen gesamthaft sowie in der Prä- und Postmenopause. Bei den restlichen Untergruppen findet man in der LMF- und BCG-Gruppe eine statistisch nicht signifikante Verminderung der Gesamtüberlebensrate (Tabelle 4). Statistisch kann keine signifikante Differenz der mittleren postoperativen Ueberlebenszeit der Rezidivpatientinnen in den beiden initialen Therapiegruppen (Chirurgie versus LMF- und BCG-Gruppe) nachgewiesen werden. Bei generell leicht verminderter Ueberlebenszeit in den meisten Subpopulationen der LMF- und BCG-Gruppe besteht einzig eine Verlängerung der Ueberlebenszeit bei nodal-negativen Patientinnen gesamthaft sowie in der Prä- und Postmenopause. Bei nodal-negativen Frauen in der Postmenopause kann in der LMF- und BCG-Gruppe statistisch eine tendenzielle Verlängerung der mittleren postoperativen Ueberlebenszeit von 73 auf 90 Monate nachgewiesen werden.

Ebenfalls ist die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs mit Ausnahme bei nodal-negativen Patientinnen in der Postmenopause sowie bei nodal-positiven Frauen in der Postmenopause mit Befall von 4 und mehr axillären Lymphknoten in der LMF- und BCG-Gruppe verkürzt. Wegen Zufälligkeiten bei kleiner Patientenzahl muss jedoch die letzte Ausnahme mit Vorbehalt interpretiert werden. Wie Tabelle 5 zeigt, ist die leicht verkürzte Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs bei einigen Subpopulationen der LMF- und BCG-Gruppe statistisch nur knapp signifikant oder nur tenden-

ziell bei Subpopulationen der LMF- und BCG-Gruppe mit günstigerer Prognose (wie z.B. sämtliche Frauen in der Postmenopause, nodal-negative Patientinnen gesamthaft sowie in der Prämenopause) ist diese Verkürzung der durchschnittlichen postoperativen Überlebenszeit nicht signifikant.

Das prozentuale Ansprechen auf eine Behandlung des ersten Rezidivs ist mit 82 % in der Kontrollgruppe versus 85 % in der Therapiegruppe für beide Gruppen vergleichbar. Demgegenüber weisen die adjuvant vorthera-pierten Gruppen generell verminderte Remissionsdauern auf. Wie Tabelle 6 zeigt, ist diese Verkürzung der ersten Remissionsdauer in einigen Untergruppen der LMF- und BCG-Gruppe signifikant oder es besteht zumindest ein Trend. Die einzige Ausnahme mit einer leicht verlängerten Dauer der ersten Remission ist möglicherweise Folge einer Zufälligkeit bei kleiner Patientenzahl (Subpopulation N+ (1-3)).

Der Verlauf nach Auftreten des zweiten Rezidivs (80 % Fernmetastasierung und 20 % reine Lokalrezidive) zeigt generell ein statistisch nicht signifikant, leicht vermindertes Ansprechen auf die Weiterbehandlung in der adjuvant therapierten Gruppe (75 % in der chirurgischen Kontrollgruppe versus 60 % in der LMF- und BCG-Gruppe). Die durchschnittliche Dauer der erzielten zweiten Remission ist in den beiden zu vergleichenden Gruppen mit 14 Monaten in der Kontrollgruppe versus 16 Monate in der LMF- und BCG-Gruppe vergleichbar. Die Verlaufsanalysen nach Auftreten des dritten Rezidivs (und weiterer Rezidive) sind bezüglich Remissionsrate und Remissionsdauer wegen kleiner Patientenzahl kaum mehr relevant.

Die Mortalitätsrate der Rezidivpatientinnen ist in den beiden zu vergleichenden initialen Therapiegruppen mit 68 % (chirurgische Kontrollgruppe) versus 77 % (LMF und BCG) statistisch nicht verschieden. Der Vergleich zeigt in der LMF- und BCG-Gruppe eine trendmässig Verminderung der tumorbedingten Todesfälle (95 % auf 86 %) bei Zunahme der Todesfälle an nicht

tumoröser Genese (5 % auf 16 %). In beiden Gruppen findet man anlässlich des Todes dasselbe Verteilungsmuster der Tumorlokalisationen. Dieses wurde bei 18 von 42 Frauen (30 %) der Kontrollgruppe und bei 17 von 36 Patienten (32 %) der Therapiegruppe mittels Obduktion verifiziert.

4.2. LOKALREZIDIV ALS ERSTMANIFESTATION

Prozentual treten in den beiden zu vergleichenden, initialen Therapiegruppen Lokalrezidive als Erstmanifestation gleich häufig auf. Das rezidivfreie Intervall ist in den Subpopulationen der LMF- und BCG-Gruppe zum grossen Teil verlängert. Diese Verlängerung ist statistisch signifikant (oder es besteht wenigstens ein Trend) bei sämtlichen Frauen in der Prämenopause, bei nodal-negativen Patientinnen gesamthaft und in der Prämenopause (Tabelle 7). Die wenigen Ausnahmen mit verkürzter Dauer des rezidivfreien Intervalls in der LMF- und BCG-Gruppe sind wegen kleiner Fallzahl wohl eher zufälliger Natur.

Die postoperative Gesamtüberlebensrate der Patientinnen mit Lokalrezidiv als Erstmanifestation und LMF- und BCG-Vorbehandlung ist bei den nodal-negativen Frauen gesamt von 40 % auf 83 % und in der Prämenopause von 30 % auf 100 % signifikant erhöht. Sonst besteht bei generell leicht erniedrigter Gesamtüberlebensrate in den Subpopulationen der LMF- und BCG-Gruppe statistisch kein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Lokalrezidivs ist in der LMF- und BCG-Gruppe generell verkürzt. Diese Verkürzung ist statistisch randständig signifikant oder wenigstens tendenziell bei sämtlichen Patientinnen (55 auf 41 Monate; $p = 0,1$), bei sämtlichen Patientinnen in der Prämenopause (47 auf 38 Monate; $p = 0,15$) und in der Postmenopause (66 auf 45 Monate; $p = 0,2$) sowie bei nodal-positiven Patientinnen (52 auf 35 Monate; $p = 0,06$). Die einzige Ausnahme ist eine statistisch nicht signifikante Verlängerung der Ueberlebenszeit in der LMF- und BCG-Gruppe bei nodal-ne-

gativen Frauen in der Prämenopause (46 auf 49 Monate). Bei nodal-negativen Frauen gesamthaft und in der Postmenopause findet man nach dem ersten Lokalrezidiv in der LMF- und BCG-Gruppe eine nicht signifikante Verkürzung der durchschnittlichen Ueberlebenszeit.

Die Dauer der ersten Remission nach Auftreten eines Lokalrezidivs ist in der LMF- und BCG-Gruppe verkürzt; statistisch signifikant oder tendenziell für sämtliche Patientinnen in der Prämenopause, für nodal-positive Patientinnen gesamthaft, für nodal-positive Frauen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten gesamthaft und in der Prämenopause. Einzig bei nodal-negativen Patientinnen gesamthaft und in der Prämenopause findet man eine nicht signifikante Verlängerung der ersten Remission in der LMF- und BCG-Gruppe (Tabelle 8).

Das Intervall zwischen Auftreten eines Lokalrezidivs als Erstmanifestation und der anschliessenden Fernmetastasierung beträgt bei den bisher verstorbenen Rezidivpatientinnen 13 Monate in der chirurgischen Kontrollgruppe und ist in der LMF- und BCG-Gruppe nicht signifikant auf 10 Monate verkürzt. Bei den noch lebenden Rezidivpatientinnen beträgt dieser Zeitraum 67 Monate in der chirurgischen Kontrollgruppe und ist in der LMF- und BCG-Gruppe auf 39 Monate verkürzt (wegen kleiner Patientinnenzahl kann diese Differenz statistisch nicht ausgewertet werden).

4.3. LOKALREZIDIV UND/ODER FERNMETASTASIERUNG ALS ERSTMANIFESTATION

Das postoperative rezidivfreie Intervall ist in der LMF- und BCG-Therapiegruppe mit wenigen Ausnahmen verlängert. Statistisch besteht indessen einzig bei nodal-negativen Frauen in der Postmenopause eine knapp signifikante Verlängerung des rezidivfreien Intervalles von 35 auf 58 Monate in der Therapiegruppe. Die wenigen Ausnahmen zeigen eine statistisch nicht



signifikante Verkürzung des rezidivfreien Intervalles in der Therapiegruppe und sind wegen der kleinen Patientenzahl kaum auswertbar.

Die Verlaufsanalysen bezüglich Dauer der ersten Remission und der Gesamtüberlebensrate zeigen statistisch keine Unterschiede in den zu vergleichenden initialen Therapiegruppen.

Die durchschnittliche Ueberlebensdauer nach dem ersten Rezidiv ist in der LMF- und BCG-Therapiegruppe leicht verkürzt. Statistisch kann jedoch nur bei sämtlichen Patientinnen in der Prämenopause (36 auf 22 Monate; $p = 0,15$) sowie bei nodal-positiven Frauen in der Prämenopause mit höchstens 3 befallenen axillären Lymphknoten (44 auf 24 Monate; $p = 0,15$) eine Tendenz für diese verkürzte Ueberlebensdauer in der Therapiegruppe nachgewiesen werden. Eine nicht signifikante Verlängerung der Ueberlebenszeit nach Diagnose einer Fernmetastasierung besteht bei sämtlichen Patientinnen in der Postmenopause (28 auf 32 Monate), bei nodal-negativen Patientinnen in der Postmenopause (27 auf 32 Monate) und bei nodal-positiven Frauen in der Postmenopause mit höchstens 3 befallenen axillären Lymphknoten (30 auf 32 Monate), d.h. bei Frauen mit eher günstigerer Prognose.

4.4. SKELETTMETASTASEN ALS ERSTMANIFESTATION

Die Analyse von Patientinnen mit einer reinen Skelettmetastasierung als erstes Rezidiv zeigt statistisch keinen Unterschied bezüglich Verteilungsmuster (10 Patientinnen in der Kontrollgruppe versus 7 Patientinnen in der Therapiegruppe), rezidivfreiem Intervall (34 Monate in der Kontrollgruppe versus 36 Monate in der Therapiegruppe) und durchschnittlicher Ueberlebensdauer nach dem ersten Rezidiv (32 Monate in der Kontrollgruppe versus 34 Monate in der Therapiegruppe) in den beiden zu vergleichenden Gruppen. Das Ansprechen auf eine Behandlung (Hormon- und/oder Chemotherapie und/oder Radiothe-

rapie) ist in der LMF- und BCG-Therapiegruppe statistisch insignifikant besser (86 % versus 60 % in der Kontrollgruppe) und die erste Remission dauert in der Therapiegruppe nicht signifikant länger (31 Monate versus 19 Monate in der Kontrollgruppe). Statistisch besteht einzig eine trendmässige Verlängerung der ersten Remission in der LMF- und BCG-Therapiegruppe bei sämtlichen Patientinnen in der Postmenopause (10 auf 54 Monate).

Die Analysen einer reinen Skelettmetastasierung im Vergleich zu einer anderweitigen Fernmetastasierung als erstes Rezidiv zeigt statistisch bezüglich Häufigkeit des Auftretens keinen Unterschied. Das Ansprechen auf eine Behandlung ist in der Gruppe mit reiner Skelettmetastasierung generell besser und die Dauer der ersten Remission ist in derselben Gruppe, statistisch zum grossen Teil signifikant oder wenigstens tendenziell, verlängert. Ebenfalls ist die Prognose mit Verlängerung der durchschnittlichen Ueberlebensdauer nach Feststellung einer reinen Skelettmetastasierung im Vergleich zu den weiteren Fernmetastasierungen generell besser. Statistisch kann jedoch bei kleiner Patientinnenzahl keine Signifikanz nachgewiesen werden.

4.5. FERNMETASTASIERUNG OHNE REINE SKELETTMETASTASEN ALS ERSTMANIFESTATION

Bei Auftreten einer Fernmetastasierung ohne reine Skelettmetastasen besteht ein verlängertes rezidivfreies Intervall in der LMF- und BCG-Therapiegruppe, statistisch knapp signifikant bei Patientinnen in der Prämenopause (22 auf 35 Monate; $p = 0,05$). Das Ansprechen auf eine Behandlung ist in beiden Gruppen identisch und die Dauer der ersten Remission ist in der LMF- und BCG-Therapiegruppe in sämtlichen Subpopulationen leicht verkürzt. Statistisch kann einzig eine Tendenz für diese verkürzte Remissionsdauer bei sämtlichen Patientinnen (22 auf 12 Monate) und bei Frauen in der Prämenopause (18 auf

11 Monate) in der Therapiegruppe nachgewiesen werden. Die Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs ist in der Therapiegruppe ebenfalls generell verkürzt. Statistisch besteht einzig eine Tendenz bei sämtlichen Patientinnen von 31 auf 23 Monate sowie bei Patientinnen in der Prämenopause von 33 auf 20 Monate.

5. DISKUSSION

Die Analyse des Rezidivverlaufs bei Patientinnen einer prospektiven Mamma-Karzinom-Adjuvansstudie zeigt bei alleiniger Berücksichtigung der Rezidivpatientinnen eine (meist insignifikante) Verlängerung des rezidivfreien Intervalls in der Therapiegruppe; insbesondere bei Patientinnen in der Prämenopause und bei nodal-negativen Frauen. Eine Zunahme der Gesamtüberlebensrate und der mittleren postoperativen Ueberlebensdauer kann einzig bei nodal-negativen Frauen in der Therapiegruppe nachgewiesen werden. Statistisch besteht eine tendenzielle Zunahme der mittleren postoperativen Ueberlebenszeit bei nodal-negativen Patientinnen in der Postmenopause (73 auf 90 Monate).

Bei identischem prozentualem Ansprechen auf eine weitere Behandlung in beiden Gruppen nach dem Tumorrezidiv ist die Dauer der ersten Remission in der LMF- und BCG-Therapiegruppe nicht signifikant vermindert (24 auf 17 Monate). Die durchschnittliche Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs ist in der Therapiegruppe von 41 auf 33 Monate knapp signifikant erniedrigt. Bei nodal-negativen Patientinnen ist diese leicht verkürzte Ueberlebenszeit nach Auftreten eines Rezidivs am wenigsten ausgeprägt. Bei nodal-negativen Patientinnen in der Postmenopause besteht in der Therapiegruppe sogar eine leichte Verlängerung der Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs.

A. Rossi und Mitarbeiter konnten in der 5-Jahresanalyse einer

randomisierten prospektiven Studie von radikaler Mastektomie versus radikaler Mastektomie gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit CMF zeigen, dass das rezidivfreie Intervall und die Gesamtüberlebensrate in der Therapiegruppe statistisch signifikant erhöht sind. Dabei wurden aber sämtliche Patientinnen der adjuvanten Studie berücksichtigt. Das rezidivfreie Intervall ist vor allem bei prämenopausalen Patientinnen in der Therapiegruppe signifikant verlängert. Bei Frauen in der Postmenopause kann statistisch keine signifikante Verlängerung nachgewiesen werden. Nach Auftreten des ersten Rezidivs fand sie statistisch ein identisches Ansprechen auf eine nachfolgende Behandlung mit einer mittleren Remissionsdauer von 10 Monate in den beiden zu vergleichenden Gruppen. Die mittlere Ueberlebenszeit nach Auftreten des ersten Rezidivs betrug in der Kontrollgruppe 38 Monate und war in der Therapiegruppe insignifikant auf 30 Monate verkürzt [18].

Fischer et al. [19] fanden in einer ebenfalls randomisierten adjuvanten Chemotherapiestudie versus chirurgischer Kontrollgruppe ähnliche Resultate wie die Gruppe von Bonadonna. Vorteile bezüglich rezidivfreien Intervalls und Gesamtüberlebensrate wurden insbesondere bei jüngeren Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen axillären Lymphknoten beobachtet. Einzig bei Patientinnen in der Postmenopause fanden sie statistisch auch eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls [19]

Buzdar und Mitarbeiter konnten mit einer postoperativen adjuvanten Immuno-Chemotherapie mit Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamid und BCG-Impfungen nach einer mittleren Beobachtungszeit von 30 Monaten eine Zunahme der rezidivfreien Patientinnen von 55 % auf 75 % nachweisen. Die Gesamtüberlebensrate wurde von 68 % auf 89 % erhöht. Beide Zunahmen sind statistisch signifikant. Diesen Nutzen in der Therapiegruppe fanden sie bei allen Untergruppen mit Ausnahme von prämenopausalen Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 axillären Lymphknoten [20].

Der weitere Verlauf nach Auftreten eines Lokalrezidivs wurde von den Autoren nicht analysiert, bzw. nicht bekannt gegeben.

In einer skandinavischen adjuvanten Chemotherapiestudie konnte mittels einer postoperativen 6-tägigen Cyclophosphamidbehandlung die Rezidivrate signifikant erniedrigt und die Gesamtüberlebensrate erhöht werden. Eine Behandlung 3 Wochen nach Operation scheint unter Umständen wirkungslos zu sein [21]. Der weitere Verlauf nach Auftreten eines Rezidivs wurde nicht untersucht bzw. nicht mitgeteilt [21]. Ebenfalls äussert sich Ahmann in seiner Arbeit [22] über den aktuellsten Stand der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom nicht über den weiteren Verlauf nach Auftreten eines Rezidivs. Die Analysen der meisten adjuvanten Chemotherapiestudien zeigen eine Zunahme der rezidivfrei überlebenden Patientinnen, welche mit einer adjuvanten Polychemotherapie versus adjuvanter Monotherapie (meistens Melphalan) behandelt wurden [23-26]. Die Zunahme des rezidivfreien Intervalls ist aber nicht gleichbedeutend mit der Zunahme der Gesamtüberlebensrate. So z.B. fanden Chlebowski und Mitarbeiter eine Zunahme des rezidivfreien Intervalls bei Patientinnen, welche mit Cytoxan, Methotrexat und 5-Fluorouracil versus 5-Fluorouracil-Monotherapie behandelt wurden. Interessanterweise war jedoch die Ueberlebensrate der mit Monotherapie (5-Fluorouracil) behandelten Patientinnen erhöht [27, 28].

Ein verlängertes Intervall zwischen Auftreten des ersten Lokalrezidivs und der nachfolgenden Fernmetastasierung ist mit einer günstigeren Prognose verbunden. Dabei entsprechen wir Daten anderer Autoren [28]. Dieser Zeitraum ist in den adjuvant therapierten Gruppen versus chirurgischen Kontrollgruppen in OSAKO 06/74 generell verkürzt: durchschnittlich von 67 Monate in der chirurgischen Kontrollgruppe auf 39 Monate in der Therapiegruppe.

Amer konnte bei Frauen, welche intensiv chemotherapeutisch

behandelt wurden, vermehrt Fernmetastasen, insbesondere des Zentralnervensystems und der Meningen nachweisen. Der Autor führte dies auf eine verlängerte Ueberlebenszeit der behandelten Patientinnen zurück [29]. Valagussa und Mitarbeiter fanden ebenfalls bei Patientinnen, welche mit 12 adjuvanten CMF-Stößen behandelt wurden, eine erhöhte Inzidenz von Hirnmetastasen (3,9 %) gegenüber der chirurgischen Kontrollgruppe (1,1 %) nach Auftreten des ersten Rezidivs [30]. In der vorliegenden Studie mit 6 adjuvanten LMF-Behandlungszyklen fanden wir bei den verstorbenen Patientinnen keine höhere Inzidenz für Fernmetastasierung in der LMF- und BCG-Therapiegruppe. ZNS-Metastasen traten in der Behandlungsgruppe sogar weniger auf als in der Chirurgiegruppe (9,2 % versus 8,8 % Vorkommen bei den verstorbenen Rezidivpatientinnen).

In der LMF- und BCG-Therapiegruppe kommen vermehrt Todesfälle nicht tumoröser Genese vor: 16 % der Frauen in der Therapiegruppe starben nicht an Tumorfolgen gegenüber 5 % der Patientinnen in der chirurgischen Kontrollgruppe. Sang Yon Cho fand in der 10-Jahres-Autopsiestudie ebenfalls, dass bei Patientinnen mit "aggressiverer" Metastasenbehandlung vermehrt Todesfälle an Nichttumorfolgen auftraten, insbesondere Entzündungen und Blutungen [31].

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei alleiniger Berücksichtigung von Patientinnen mit sekundär metastasierendem Mammakarzinom der OSAKO-Studie 06/74 fanden wir eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalls, eine Zunahme der Gesamtüberlebensrate und der mittleren postoperativen Ueberlebenszeit in der LMF- und BCG-Therapiegruppe vorwiegend bei Patientinnen in der Prämenopause sowie bei nodal-negativen Frauen in sämtlichen Untergruppen. Das Ansprechen auf eine Behandlung nach Auftreten des ersten Tumorrezidivs ist in den beiden zu vergleichenden initialen Therapiegruppen identisch. Hingegen ist die Dauer der erzielten ersten

Remission im Gegensatz zu den Resultaten von Bonadonna in der adjuvanten Immuno- Chemotherapiegruppe generell verkürzt; am wenigsten ausgeprägt bei nodal-negativen Frauen in sämtlichen Subpopulationen. Die durchschnittliche Ueberlebenswahrscheinlichkeit nach Feststellung der ersten postoperativen Tumor-manifestation ist in der Therapiegruppe ebenfalls verkürzt, wiederum am wenigsten ausgeprägt bei nodal-negativen Frauen in sämtlichen Subpopulationen sowie bei Patientinnen in der Prämenopause.

Das Intervall zwischen Auftreten eines Lokalrezidivs als Erst-manifestation und der anschliessenden Fernmetastasierung ist von prognostischer Bedeutung und bei den adjuvant therapierten Patientinnen in Studie OSAKO 06/74 generell verkürzt.

Im Gegensatz zur Literatur fanden wir keine Zunahme der ZNS-Metastasenrate bei den verstorbenen Rezidivpatientinnen in der LMF- und BCG-Therapiegruppe.

Die Inzidenz von nicht tumorbedingten Todesfällen ist übereinstimmend zur Literatur in der Therapiegruppe etwas erhöht, möglicherweise infolge Komplikationen respektive Nebenwirkungen einer vermehrten Chemotherapie.

7. TABELLEN

Tabelle 1: 7 Jahresanalyse der adjuvanten Mammarkarzinom-Studie OSAKO 06/74 (LMF + BCG versus chirurgischer Behandlung alleine) vom 1. Januar 1983 nach einer mittleren postoperativen Kontrolldauer von 82 Monaten (61-96): Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Ueberlebens respektive des Gesamtüberlebens.

Patientinnengruppen	Rezidivfreies Ueberleben			Gesamtüberleben		
	Chirurg. Kontrollen	LMF + BCG	P	Chirurg. Kontrollen	LMF + BCG	P
Alle Pat. (N- + N+)	53/123 = 43,1 %	68/188 = 57,6 %	0,03	76/123 = 61,2 %	84/188 = 71,1 %	0,05
Alle N- Pat.	41/65 = 63,1 %	42/58 = 72,4 %	0,36	48/65 = 73,8 %	53/58 = 91,4 %	0,02
Alle N+ Pat.	12/58 = 20,6 %	26/60 = 43,4	0,01	28/58 = 48,3 %	31/60 = 51,7 %	0,85

Tabelle 2: Risikogruppen für Verlaufsstudie des operablen Mammakarzinomes OSAKO 06/74
nach einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103 Monaten (83-
129) bei 109 Rezidiv-Patientinnen (von insgesamt 240).

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie)	Therapiegruppe Chirurgie, LMF und BCG).	Gesamtzahl der Patientinnen
Alle Pat. (N- und N+)	62	47	109
Alle prämenop. Patientinnen	30	29	59
Alle postmenop. Patientinnen	32	18	50
Alle Pat. N-	22	14	36
N- prämenop. Pat.	9	8	17
N- postmenop. Pat.	13	6	19

(Fortsetzung Tabelle 2)

Alle Pat. N+	40	33	73
N+ LK 1-3	24	24	48
N+ LK 1-3 prämenop.	11	15	26
N+ Lk 1-3 postmenop.	13	9	22
N+ Lk $\geq$ 4	16	9	25
N+ Lk $\geq$ 4 prämenop.	10	6	16
N+ Lk $\geq$ 4 postmenp.	6	3	9

Definition der "Postmenopause": Letzte Regelblutung vor 5 Jahre oder länger respektive bei Status nach Hysterektomie 52 oder mehr Jahre alt bei Mastektomie.

Tabelle 3: Durchschnittliches postoperative rezidivfreie Intervall der
109 Rezidivpatientinnen mit operablem Mammkarzinom OSAKO 06/74
nach einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103
Monaten (83-129).

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie) Monate	Therapiegruppe (Chirurgie, LMF und BCG). Monate	% Zu- Abnahme d. Intervallsdauer in der Therapie- gruppe.	P
Alle Patientinnen (N- und N+)	29 ± 23	34 ± 23	+ 17,2	NS
Alle prämenop. Patientinnen	24 ± 19	33 ± 21	+ 27,3	Tendenz
Alle postmenop. Patientinnen	34 ± 25	36 ± 24	+ 5,9	NS
Alle Pat. N-	29 ± 20	48 ± 24	+ 65,5	p= < 0,05
N- prämenop. Pat.	27 ± 21	49 ± 25	+ 44,9	p= 0,05
N- postmenop. Pat.	30 ± 20	47 ± 23	+ 56,7	Tendenz

(Fortsetzung Tabelle 3)

Alle Pat. N+	29 ± 25	29 ± 19	0,0	NS
N+ Lk 1-3	30 ± 24	31 ± 22	+ 3,3	NS
N+ Lk 1-3 prämenop.	24 ± 21	28 ± 17	+ 14,3	NS
N+ Lk 1-3 postmenop.	35 ± 25	35 ± 24	0,0	NS
N+ Lk ≥ 4	28 ± 27	24 ± 10	- 14,3	NS
N+ Lk ≥ 4 prämenop.	22 ± 14	26 ± 10	+ 15,4	NS
N+ Lk ≥ 4 postmenop.	40 ± 38	20 ± 8	- 50,0	NS

$\bar{X} \pm S$: $\bar{X}$ = durchschnittliche Dauer in Monate
 S = Standardabweichung

Tabelle 4: Gesamtüberlebensrate der Rezidivpatientinnen OSAKO-Studie 06/74 nach einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103 Monaten (83-129 Monate).

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie) prozentuales Überleben	Therapiegruppe (Chirurgie, LMF und BCG). Prozentuales Überleben	% Zu-/Abnahme in der Therapiegrup- pe	P
Alle Patientinnen (N- und N+)	32,3 %	23,4 %	- 8,9	NS
Alle prämenop. Patientinnen	30,0 %	20,7 %	- 9,3	NS
Alle postmenop. Patientinnen	34,4 %	27,8 %	- 6,6	NS
Alle Pat. N-	31,8 %	42,9 %	+ 11,1	NS
N- prämenop. Pat.	33,3 %	50,0 %	+ 16,7	NS
N- postmenop. Pat.	30,8 %	33,3 %	+ 2,5	NS

(Fortsetzung Tabelle 4)

Alle Pat. N+	32,5 %	15,2 %	- 17,3	NS
N+ Lk 1-3	29,2 %	20,8 %	- 8,4	NS
N+ Lk 1-3 prämenop.	27,3 %	13,3 %	- 14,0	NS
N+ Lk 1-3 postmenop.	30,8 %	33,3 %	+ 2,5	NS
N+ Lk $\geq$ 4	37,5 %	0,0 %	- 37,5	p=0,05
N+ Lk $\geq$ 4 prämenop.	30,0 %	0,0 %	- 30,0	Tendenz
N+ Lk $\geq$ 4 postmenop.	50,0 %	0,0 %	- 50,5	NS

Tabelle 5: Mittleres Ueberleben (Monate) nach dem Auftreten des ersten Tumorrezidives bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom OSAKO 06/74 nach einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103 Monate (83- 129).

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie) Monate	Therapiegruppe (Chirurgie, LMF und BCG). Monate	% Zu-/Abnahme in der Therapie- gruppe	P
Alle Patientinnen (N- oder N+)	41 ± 20	32 ± 23	- 22,0	Tendenz
Alle praemenop. Patientinnen	42 ± 28	29 ± 22	- 31,0	p=0,05
Alle postmenop. Patientinnen	41 ± 29	38 ± 23	- 7,3	NS
Alle Pat. N-	42 ± 32	37 ± 25	- 11,9	NS
N- prämenop. Pat.	41 ± 27	32 ± 19	- 22,0	NS
N- postmenop. Pat.	43 ± 34	44 ± 22	+ 2,3	NS

(Fortsetzung Tabelle 5)

Alle Pat. N+	41 ± 27	30 ± 23	- 26,8	Tendenz
N+ Lk 1-3	43 ± 27	32 ± 23	- 25,6	Tendenz
N+ Lk 1-3 prämenop.	42 ± 22	29 ± 22	- 31,0	Tendenz
N+ Lk 1-3 postmenop.	44 ± 31	36 ± 26	- 18,2	NS
N+ Lk ≥ 4	37 ± 27	26 ± 19	- 29,7	NS
N+ Lk ≥ 4 prämenop.	41 ± 34	23 ± 18	- 43,9	Tendenz
N+ Lk ≥ 4 postmenop.	30 ± 9	32 ± 21	+ 6,7	NS

$\bar{X} \pm S$: $\bar{X}$ = durchschnittliche Dauer in Monate
 S = Standardabweichung

Tabelle 6: Durchschnittliche Dauer der erzielten Tumorremission nach Auftreten des ersten Rezidives bei Patientinnen der OSAKO-Studie 06/74, die auf eine Behandlung (Chirurgie u/o Radiotherapie u/o Hormontherapie u/o Chemotherapie) angesprochen haben.

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie) Monate	Therapiegruppe (Chirurgie, LMF und BCG). Monate	% Zu-/Abnahme der R-Dauer in der Therapiegruppe	P
Alle Patientinnen (N- und N+)	24 ± 23	17 ± 16	- 29,2	Tendenz
Alle prämenop. Patientinnen	22 ± 21	13 ± 10	- 40,9	p=0,05
Alle postmenop. Patientinnen	26 ± 25	24 ± 22	- 7,7	NS
Alle Pat. N-	25 ± 25	21 ± 11	- 16,0	NS
N- prämenop. Pat.	25 ± 23	19 ± 10	- 24,0	NS
N- postmenop. Pat.	26 ± 28	24 ± 11	- 7,7	NS

Alle Pat. N+	23 ± 22	15 ± 18	- 34,8	Tendenz
N+ Lk 1-3	26 ± 23	18 ± 21	- 30,8	NS
N+ Lk 1-3 prämenop.	20 ± 8	12 ± 10	- 40,0	p=0,05
N+ Lk 1-3 postmenop.	31 ± 28	32 ± 31	+ 3,2	NS
N+ Lk ≥ 4	19 ± 21	9 ± 5	- 52,6	NS
N+ Lk ≥ 4 prämenop.	22 ± 26	10 ± 6	- 54,5	NS
N+ Lk ≥ 4 postmenop.	15 ± 10	7 ± 6	- 53,3	NS

$\bar{X} \pm S$: $\bar{X}$ = durchschnittliche Dauer in Monate erzielten Remission

S = Standardabweichung

Tabelle 7: Durchschnittliche postoperative Dauer (Monate) bis zum Auftreten eines Lokalrezidives als erstes Rezidiv bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom
OSAKO 06/74 nach einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103 Monate (83-129).

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie) Monate	Therapiegruppe (Chirurgie, LMF BCG). Monate	% Zu-/Abnahme in der Therapie- gruppe	P
Alle Patientinnen (N- und N+)	21 ± 18	29 ± 24	+ 38,1	NS
Alle prämenop. Patientinnen	21 ± 16	34 ± 25	+ 61,9	Tendenz
Alle postmenop. Patientinnen	21 ± 22	23 ± 11	+ 9,5	NS
Alle Pat. N-	22 ± 19	52 ± 25	+ 136,4	p < 0,05
N- prämenop. Pat.	24 ± 23	64 ± 20	+ 166,7	p < 0,05
N- postmenop. Pat.	19 ± 15	25 ± 15	+ 31,6	NS

(Fortsetzung Tabelle 7)

Alle Pat. N+	20 ± 19	20 ± 15	0,0	NS
N+ Lk 1-3	24 ± 23	20 ± 18	- 16,7	NS
N+ Lk 1-3 prämenop.	23 ± 10	19 ± 14	- 17,4	NS
N+ Lk 1-3 postmenop.	26 ± 27	24 ± 16	- 7,7	NS
N+ Lk ≥ 4	14 ± 9	18 ± 7	+ 28,6	NS
N+ Lk ≥ 4 prämenop.	16 ± 8	11 ± 0	- 31,2	nicht prüfbar
N+ Lk ≥ 4 postmenop.	4 ± 0	20 ± 8	+ 400,0	nicht prüfbar

X $\pm$ S: X = durchschnittliche Dauer in Monate

D = Standardabweichung

Tabelle 8: Durchschnittliche Dauer der ersten Remission bei Patientinnen der OSAKO 06/74 nach Lokalrezidiv als erste postoperative Tumormanifestation nach einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 103 Monate (83-129). Berücksichtigt wurden nur Patientinnen, welche mit CR oder PR auf eine Therapie angesprochen haben (CR= Vollremission, PR= Partialremission).

Risikogruppen	Kontrollgruppe (nur Chirurgie) Monate	Therapiegruppe (Chirurgie, LMF und BCG) Monate	% Zu-/Abnahme der R-Dauer in der The- rapiegruppe	P
Alle Patientinnen (N- und N+)	27 ± 26	17 ± 13	- 37,0	NS
Alle prämenop. Patientinnen	23 ± 23	13 ± 10	- 43,5	Tendenz
Alle postmenop. Patientinnen	31 ± 30	22 ± 17	- 29,0	NS
Alle Pat. N-	26 ± 28	29 ± 9	+ 11,5	NS
N- prämenop. Pat.	31 ± 33	24 ± 6	- 22,6	NS
N- postmenop. Pat.	20 ± 20	38 ± 8	+ 90,0	NS

Alle Pat. N+	27 ± 27	11 ± 12	- 59,3	p= 0,05
N+ Lk 1-3	33 ± 30	13 ± 13	- 60,6	Tendenz
N+ Lk 1-3 prämenop.	21 ± 6	7 ± 5	- 66,7	p= < 0,05
N+ Lk 1-3 postmenop.	42 ± 34	27 ± 16	- 35,7	NS
N+ Lk ≥ 4	18 ± 22	7 ± 5	- 61,1	NS
N+ Lk ≥ 4 prämenop.	19 ± 21	7 ± 0	- 63,2	nicht prüfbar
N+ ≥ 4 postmenop.	14 ± 0	7 ± 6	- 50,0	nicht prüfbar

$\bar{x} \pm s$: $\bar{x}$ = durchschnittliche Dauer in Monate

s = Standardabweichung

8. LITERATURREFERENZ

1. Rubin P., Carcinoma of the breast Stage 1-Surgical Spectrum, JAMA, Vol 199, p 732 - 735, 1967
2. Rubin P., Carcinoma of the breast Stage 2- Radiation Range, JAMA, Vol 200, p 132 - 133, 1967
3. Rubin P., the Effect of Delay in Treatement on Prognosis, JAMA, Vol 200, p 616 - 618, 1967
4. American Cancer Society: Cancer Facts an Figures 1973
5. Fisher B., Slack N.H. Cavanaugh P.J. et al.: Postoperative radiotherapy in the treatement of beast cancer: results of the NSBAP trial. Annals of Surgery 172, 711 - 732, 1970
6. Nagel G.A., Senn H.J., Renner K.H.: Fortschritte in der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms, Praxis 60, p 1460 - 1468, 1971
7. Brunner K.W. und SAKK: Jahresversammlung Schweiz. Ges. Inn. Medizin, 1973, Davos
8. H.J. Senn: Behandlungsfortschritte durch multimodale Therapie beim Mammakarzinom, Schweiz. med. Wschr. 108, p 1938 - 1947, 1978
9. Skipper H.E.: on the criteria and Kinetics associated with "curability" of experimental Leukemia; Cancer Chemotherapy reports, 35, p 3 - 111, 1964
10. Senn H.J., Jungi W.F., Amgwerd R., et al.: Divergent Effect of Chemo-Immunotherapy with LMF+BCG in node-negative an node-positive breast cancer, in: Jones S.E.: Adjuvant Therapy of Cancer 11, Grune & Stratton, New York, p 245, 1979
11. Senn H.J., Amgwerd R., Jungi W.F. et al.: Adjuvant chemo-immunotherapy with LMF+BCG in node-positive and node-negative breast Cancer 5-y. Results of a randomized study. In: Salomon EE, Jones SE (eds) Adjuvant Therapy

- of Cancer 111, Grune & Stratton, New York, p 385, 1981
12. Senn H.J., Amgwerd R., Jungi W.F. et al.: Adjuvant Chemotherapy with LMF+BCG in node-negative and node-positive breast Cancer-intermediate Report at 4 years. In: Mathé G., Bonadonna G., Salomon E. (eds) Adjuvant therapies of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, p 177 (Recent results in Cancer research 80), 1982
 13. Senn H.J., Jungi W.F., Amgwerd R. et al.: Adjuvant Chemo-immunotherapy with LMF+BCG in node-negative and node-positive breast Cancer: 8 years Result, Recent Result in Cancer Recherche. Vol. 96, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984
 14. Senn H.J., Jungi W.F., Amgwerd R. et al.: Swiss adjuvant Trial (OSAKO 06/74) with Chlorambucil, Methotrexate, and 5-Fluorouracil plus BCG in node-negative and node-positive breast Cancer Patients: nine years results, NCI Monographs 1, p 129 - 134, 1986
 15. Senn H.J.: 7 years Analyses of adjuvant Study OSAKO 06/74 in breast Cancer, Conclusion Nov. 1983, Vortrag 2nd Europ. Conf. on Clin. Onc. Amsterdam, 3.11.84, Abstract 03-28
 16. Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 7. Auflage, p 192
 17. Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 7. Auflage, p 173
 18. Rossi A., Bonadonna G., Valagussa P., Veronesi U.: Multimodal treatment in operable breast cancer: five years results of the CMF programm, British medical Journal, 282, p 1427 - 1431, 1981
 19. Fisher B., Glass A., Redwood C., et al. : L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast Cancer: an update of earlier findings and a comparison with those utilizing L-PAM plus 5-Fluorouracil (5-FU), Cancer, 39 (Supp.), p 2883 - 2903, 1977
 20. Buzdar A.U., Blumenschein G.R., Gutterman J.U. et al.: postoperative adjuvant Chemotherapy with Fluorouracil,

- Doxorubicin, Cyclophosphamide, and BCG Vaccine; a follow-up report, *JAMA*, 242, p 1509 - 1519, 1979
21. Nissen-Meyer R., Kjellgren K., Malmio K., et al.: Surgical adjuvant Chemotherapy: results with one Short Course with Cyclophosphamide after Mastectomy for breast cancer, *Cancer*, 41, p 2088 - 2098, 1978
 22. Ahman D.L.: Status of adjuvant Chemotherapy in patients with breast cancer, *Cancer*, 53, p 724 - 728, 1984
 23. Glucksberg H., Rivkin S.E., Rasmussen S.; Combination Chemotherapy (CMF VP)) versus L-Phenylalaline mustard (L-PAM) for operable breast cancer with positive axillary lymph nodes: A Southwest Oncology Group study, *Cancer*, 50, p 423 - 434, 1982
 24. Ahman D.L. O'Fallon J.R., Scanlon P.W. et al.: a preliminary assessment of factors associated with recurrent disease in a surgical adjuvant clinical trial for patients with breast cancer with special emphasis on the aggressiveness of therapy, *American Journal Clinical Oncology*, 5, p 371 - 381, 1982
 25. Levitt S.H. Potish R.A.; a case for adjuvant CMF chemotherapy in breast cancer: Has it been made?, *Cancer Clin. Trials*, 4, p 263 - 369, 1981
 26. Ahman D.L.: status of adjuvant Chemotherapy in Patients with breast Cancer, *Cancer*, 53, p 724 - 728, 1984
 27. Chlebowski R.T., Weiner J.M.: Significance of relaps after adjuvant treatment with combination chemotherapy of 5-Fluorouracil alone in high risk breast cancer, *Cancer Res*, 41, p 4399 - 4403, 1981
 28. Fisher B., Redmond C.; disease-free survival at intervals during and following completion of adjuvant chemotherapy: NSABP experience from three breast cancer protocols. *Cancer*, 48, p 1273 - 1280, 1981

29. Amer M.H.: Chemotherapy an Pattern of Metastases in breast Cancer Patients, Journal of Surgical Oncology, 19, p 101 - 105, 1982
30. Valagussa P., TeSoro Tess J.D., Rossi A. et al: Has adjuvant CMF altered the pattern of first recurrence in operable breast cancer with N+? Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 16, p 413, 1980
31. Sang Yon Cho, M.D., and Hong Yul Choi, M.D.: Causes of Death an Metastastic Patterns in Patients with Mammary Cancer, Ten-year Atuopsy Study, American Society of Clinical Pathologists, 73, p 232 - 234, 1980

CURRICULUM VITAE

Am 29. Oktober 1953 wurde ich als ältester Sohn von Alois und Margrith Sieber-Furrer in Bern geboren.

Nach der Primarschule besuchte ich in Trogen AR das Gymnasium der Kantonsschule bis zur Maturität Typus B im Jahre 1973. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, wo ich im Herbst 1979 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen beendete. Als Assistenzarzt arbeitete ich dann an der Rheumaklinik Leukerbad (Leitung Dr. med. N. Fellmann), auf der Chirurgischen Abteilung des Kreisspitals Brig (Leitung Dr. med. K. Arnold) und auf der Gynäkolog.-geburtshilflichen Abteilung des Kreisspitals Brig (Leitung Dr. med. A. Klingele). Zur Vervollständigung der Ausbildung zum Allgemeinpraktiker arbeite ich nun seit Januar 1985 als Assistenzarzt auf der Medizinischen Abteilung des Kreisspitals Brig (Leitung Dr. med. J. Escher). Während dieser Zeit befasste ich mich auch mit der vorliegenden Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H.J. Senn sei an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank für die Ueberlassung des Dissertationsthemas, die zahlreichen wertvollen Anregungen und Ratschläge sowie für die freundliche Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit, ausgesprochen.

